

Nebennierenrindenfunktion und intrakorporale Bleibewegung

von
Karl-Joachim Jessing
aus Essen

1967

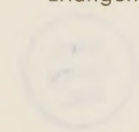


Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H. Valentin

Nebennierenrindenfunktion und intrakorporale Bleibewegung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt von
Karl-Joachim Jessing
aus Essen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. Erik Wetterer
Referent: Prof. Dr. med. Helmut Valentin
Korreferent: Prof. Dr. med., Dr. phil. Emil Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1967

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

1967

Für die gute Arbeitsmöglichkeit während meiner
Medizinalassistentenzeit am Institut für Arbeits-
und Sozial- Medizin der Universität Erlangen-
Nürnberg, die mir durch das Entgegenkommen von
Herrn Direktor Prof. Dr. med. H. Valentin er-
möglichst wurde, möchte ich mich aufrichtig be-
danken. Für die Förderung dieser Arbeit durch
Hinweise bei den Versuchen sowie Beratung über
Gestalt und Fassung danke ich Herrn Oberarzt
Dr. med. G. Lehnert und Herrn Dr. med. D.
Szadkowski sehr herzlich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0 Einleitung	1
2.0 Ziel der Untersuchungen	2
3.0 Die medikamentöse NNR-Insuffizienz	3
4.0 Methode	4
4.1 Stichprobenauswahl und Untersuchungsgang	4
4.2 Bestimmung der totalen 17,21-Dihydroxy- 20-Ketosteroide (17-OHCS) im Harn	4
4.3 Bleibestimmung	5
5.0 Ergebnisse	6
6.0 Statistische Auswertung und Diskussion	13
6.1 Verhalten der 17-OHCS	13
6.2 Pb(II)-Ausscheidung im Harn	14
6.3 Pb(II)-Konzentrationen im Blut	16
6.4 Beeinflussung der Bleiausscheidung	16
6.41 Aldactone-Versuche	20
6.5 Schlußfolgerungen	22
7.0 Zusammenfassung	23
8.0 Literatur	24

1.0 Einleitung

Beruflichen Gesundheitsschäden durch Blei kommt auch heute noch trotz umfangreicher ärztlicher, gesetzgeberischer und technischer Maßnahmen eine erhebliche Bedeutung zu. Sie betragen nach Unterlagen des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung 34 % der entschädigungspflichtigen gewerblichen Vergiftungen (Ziffer 1-21 der 6. BKVO).

In wieweit eine außerberufliche Bleigefährdung der Allgemeinbevölkerung besonders durch die Verbleiung von Kraftfahrzeug-Treibstoffen und von bleihaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln besteht, ist gegenwärtig noch nicht abzuschätzen.

Entscheidend für die Pathogenese der Bleivergiftung ist der Blutbleispiegel, der eine Resultante aus Pb(II)-Influx, -Interflux und -Efflux darstellt. Für die Entwicklung von Bleischäden ist die Intensität der "Pb(II)-Anflutung", d.h. die zeitliche Zunahme des Bleistroms von besonderer Bedeutung. Sie kann in der Regel auf eine Pb(II)-Mehrexposition zurückgeführt werden, jedoch auch auf endogenen Ursachen beruhen (LEHNERT [1967]). Die Abklärung der Interflux und Efflux beeinflussenden Prozesse ist somit nicht nur von erkenntnistheoretischem Wert, sondern auch von präventiv-medizinischem und arbeitsmedizinisch-therapeutischem Interesse.

2.0 Ziel der Untersuchungen

Klinische und experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß sich Pb(II) im Körper dem Ca(II) ähnlich verhält (SCHROEDER [1965]). So erklärt sich die hohe Affinität zum Knochengewebe (Lit. bei WEINIG und BÖRNER [1961]), wodurch dieses zu einem wesentlichen Faktor der intrakorporalen Bleibewegung wird. Dabei darf man von der theoretischen Voraussetzung ausgehen, daß die Dynamik des Pb(II) gleichen Einflüssen wie die des Ca(II) unterliegt. Bedeutsame Determinanten des Calcium-Stoffwechsels im Knochen, und damit auch seines Interflux, sind hormonelle Faktoren. Neben Parat-Hormon, Kalzitonin und Somatotropin spielen hier auch NNR-Hormone eine Rolle (Abb.1). Ob die Pb(II)-Bewegung im Organismus ebenfalls von der Nebennierenrinde beeinflusst wird, sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden.

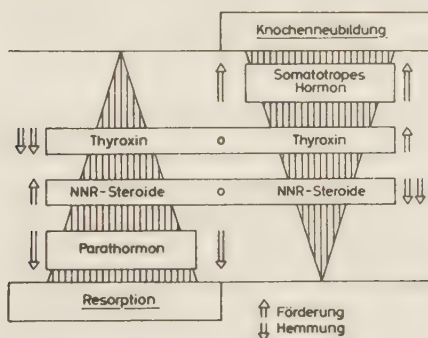


Abb. 1: Hormonelle Faktoren, die die Knochenresorption oder die Knochenneubildung beeinflussen (GROSS-JAHN [1966]).

3.0 Die medikamentöse NNR-Insuffizienz

Stoffwechseleränderungen werden in der experimentellen Klinik oft an Über- oder Unterfunktionen eines Organsystems studiert. Verteilungs- und Ausscheidungsmuster in dieser Weise bei einer größeren Anzahl von Patienten zu untersuchen, ist aus kasuistischen Gründen jedoch kaum möglich. Will man nicht auf Tierexperimente zurückgreifen, kann man heute in der experimentellen Klinik diese Zustände oft medikamentös herbeiführen. So läßt sich für die Nebennierenrinde eine kurzzeitige Unterfunktion durch orale Gabe von Metopiron schaffen.

Für das adrenale System gelten bekanntlich wie für fast alle Funktionen des Organismus regeltechnische Prinzipien. Nach gegenwärtigen Vorstellungen sind im Hypothalamus Rezeptoren anzunehmen, die Informationen über die Höhe des aktiven Cortisolspiegels im Blut registrieren. Wenn der Cortisol-Sollwert im Blut unterschritten wird, regt der vom Hypothalamus an das sog. hypophysäre Pfortadersystem abgegebene Cortico-releasing-factor den HVL zur Bildung und Ausschüttung von ACTH an. Dieses gelangt humoral in die NNR und stimuliert dort die Produktion von NNR-Hormonen. Sinngemäß wird dieser Vorgang gebremst, sobald der Sollwert des Cortisol - Blutspiegels überschritten wird (Lit. bei LEHNERT und SZADKOWSKI [1967]).

Das Adrenocorticostaticum Metopiron inhibiert die enzymatische Hydroxylierung am C 11 des Steroidgerüsts (HÜBNER, STAIB [1965]). Von dieser Blockade der 11- β -Hydroxylase wird vor allem die Biosynthese von Cortisol, Aldosteron und Corticosteron betroffen, medikamentös wird also eine NNR-Insuffizienz simuliert. Der die Hypophyse inhibierende Cortisolspiegel im Blut sinkt dann ab und es resultiert bei normaler Hypophysenfunktion eine vermehrte endogene ACTH-Produktion. Diese dokumentiert sich in einer erhöhten Ausscheidung hormonell inaktiver Cortisol-Vorstufen. Sie lassen sich als 17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroide ebenso wie Cortisol mit der Porter-Silber-Reaktion global erfassen (KLEINFELDER [1961], GARMENDIA [1963], GAUNT [1965], COPE [1966]).

4.0 Methode

4.1 Stichprobenauswahl und Untersuchungsgang

Die Untersuchungen wurden an 39 männlichen Probanden (38-48 Jahre) auf der Beobachtungsabteilung des Instituts stationär durchgeführt.

Zunächst wurde unter Basisbedingungen der Harn über 24 Stunden gesammelt und eine Venenblutprobe entnommen (im Folgenden als B-(Basis-)Werte bezeichnet). Danach erhielten die Probanden in vierstündigem Abstand jeweils 500 mg Metopiron (Gesamtmenge 3 g). In diesem Zeitabschnitt wurden Harn und Blut in gleicher Weise erhalten; sie ergeben die entsprechenden H-(Hemm-)Werte. Zur Elimination circadianer Schwankungen des Bleispiegels (VIGLIANI [1944], SCHAFFER [1967]) wurden die Blutabnahmen auf die gleiche Tageszeit gelegt. Die Gewinnung und weitere Aufarbeitung des biologischen Materials erfolgte unter bleisterilen Kautelen, wobei jeweils außer den Bleianalysen in Blut und Harn die Ausscheidung der Porter-Silber-Chromogene bestimmt wurde.

4.2 Bestimmung der totalen 17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroide (17-OHCS) im Harn

Die totalen, d.h. die freien und konjugierten 17-OHCS wurden im Harn als Porter-Silber-Chromogene mit einer Modifikation (SZADKOWSKI, E. [1967]) der Methode von REDDY bestimmt. Das Prinzip des Nachweises beruht auf der Fähigkeit der 17,21-Dihydroxy-20-Ketole mit Phenylhydrazin gelb gefärbte Hydrazone zu bilden.

Ein aliquoter Teil der 24-Stunden-Harnmenge wurde bei pH 1,5 mit n-Butanol extrahiert. Der mit N/10 NaOH gewaschene und über Natriumsulfat entwässerte Butanol-Extrakt wurde bei 60°C im Vakuum zur Trockene gebracht. Die Hydrazonbildung mit Phenylhydrazin erfolgte in äthanolischer Schwefelsäure durch Inkubation bei 60°C. Die Intensität der Farbreaktion wurde bei 420 nm photometrisch bestimmt.

4.3 Bleibestimmung

Bleianalysen in Blut und Harn wurden unter Basisbedingungen und Metopiron-Applikation nach der Methode von LEHNERT und SCHALLER [1967] durchgeführt. Dabei wird das Blei nach Chelatbildung in ein organisches Lösungsmittel extrahiert. In diesem erfolgt die atomabsorptionsspektrometrische Endpunktbestimmung. Zur Bestimmung im Harn werden 50 ml Urin mit Trichloressigsäure (5 %) am pH-Meßgerät auf pH 2,5 eingestellt und mit 1 ml Ammoniumpyrrolidindithiocarbamat (5 %) sowie mit 5 ml Methylisobutylketon versetzt. Man schüttelt 5 Minuten und trennt das Methylisobutylketon, in dem die spektrophotometrische Bestimmung des Bleis erfolgt, durch Zentrifugieren ab. Mit Eichlösungen (10,20,40 und 80 µg%) wird in gleicher Weise verfahren.

Zur Bestimmung im Blut wurden 10 ml (Vetren-)Vollblut mit 20 ml Trichloressigsäure (5 %) versetzt, und unter ständigem, leichten Rühren eine Stunde stehengelassen. Der sich dabei bildende Niederschlag wird durch Zentrifugieren von der wässrigen Phase abgetrennt und mit 10 ml Aqua bidest. gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden mit 0,5 N Natronlauge auf pH 2,5 eingestellt und das Blut, wie oben für den Harn beschrieben, extrahiert. Die Eichlösungen (10,20,40 und 80 µg%) werden entsprechend behandelt.

Apparative Arbeitsbedingungen:

Beckman - Spektralphotometer DU,

Beckman - Atomic-Absorption-Accessory.

Schreiber: Beckman - 10" - Recorder.

Pb-Hohlkathodenlampe (Beckman), Stromversorgung: 12 mA.

Wellenlänge: 2.170 Å.

Spaltbreite: 0,15 mm.

Brenner: 3 Turbulenz-Brenndüsen, triple-pass,
Luftdruck 12 psi,
Wasserstoffdruck 2 psi.

5.0 Ergebnisse

Die bei den einzelnen Probanden erhaltenen Meßwerte sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Wie theoretisch und auf Grund zahlreicher klinischer Untersuchungen zu erwarten war (KLEINFELDER [1961], GARMENDIA [1953], GAUNT [1965], COPE [1966]), steigt die 17-OHCS-Ausscheidung unter Metopiron an. Man erkennt, daß unter NNR-Hemmung im Harn bis auf Einzelfälle eine Pb(II)-Mehrausscheidung beobachtet wird (im Mittel 35,76 µg/d). Gleichzeitig kommt es ausnahmslos zu einem Abfall der Pb(II)-Konzentrationen im Blut (im Mittel 9,44 µg%).

Tab. 1: Einfluß von Metopiron auf die Ausscheidung der totalen 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroide (17-OHCS) sowie Pb(II)-Konzentrationen in Harn und Vollblut.
 B = vor Metopiron
 H = nach Metopiron

Protokoll-Nr.		U R I N					VOLLBLUT	
		1	2	3	4	5	µg% Pb(II) [Anstieg in %]	µg% Pb(II) [Abfall in %]
			Tagesmenge (ml)	mg 17-OHCS/d [Anstieg in %]	µg% Pb(II)	µg Pb(II)/d [Anstieg in %]		
1	B	1164	5,5		12,5	14,6	-	-
	H	1435	5,5 [0,0]		21,0	30,1 [108,0]	-	-
2	B	1084	6,4		33,5	36,3	-	-
	H	1400	9,6 [49,5]		42,5	59,5 [64,0]	-	-
3	B	970	5,5		26,5	25,7	-	-
	H	1028	8,1 [46,3]		24,5	25,2 [- 1,5]	-	-
4	B	880	8,5		19,5	17,2	-	-
	H	1282	10,0 [18,0]		22,5	28,8 [68,0]	-	-
5	B	1000	4,1		94,0	94,0	-	-
	H	1200	11,5 [180,0]		98,0	117,6 [25,0]	-	-
6	B	870	4,5		18,0	15,7	-	-
	H	1400	8,5 [89,0]		34,0	47,6 [205,0]	-	-

Fortsetzung Tab. 1

1	2	3	4	5	6
7	B 1550	4,4	38,0	58,9	-
	H 2200	5,2 [18,2]	29,0	63,8 [8,5]	-
8	B 900	6,7	8,0	7,2	-
	H 1800	7,0 [5,5]	32,0	57,6 [700,0]	-
9	B 1270	5,2	-	-	12,0
	H 1300	16,5 [217,0]	-	-	7,0 [41,7]
10	B 1110	1,8	35,0	38,9	12,0
	H 1110	2,1 [11,5]	55,0	61,1 [58,5]	8,5 [29,2]
11	B 1200	7,1	35,0	42,6	15,0
	H 1080	11,1 [57,5]	83,0	89,6 [110,0]	8,0 [46,6]
12	B 850	7,8	21,0	17,9	19,0
	H 650	22,0 [185,0]	36,0	23,4 [35,5]	14,5 [23,7]
13	B 1300	8,2	20,0	26,0	46,0
	H 2510	10,0 [23,0]	12,5	31,4 [20,5]	25,0 [45,6]

Fortsetzung Tab. 1

1	2	3	4	5	6
14	B 1455	7,8	25,0	36,4	37,5
	H 2690	8,2 [4,5]	39,0	104,9 [188,0]	18,0 [52,0]
15	B 970	3,3	18,5	17,9	27,0
	H 1920	3,3 [0,0]	37,5	72,0 [302,0]	14,0 [48,2]
16	B 940	6,3	38,0	35,7	29,0
	H 1300	6,3 [0,0]	30,0	39,0 [9,0]	26,0 [10,3]
17	B 1125	5,2	32,0	36,0	27,5
	H 1130	6,0 [14,5]	56,0	63,3 [76,0]	26,0 [6,0]
18	B 580	4,8	44,0	25,5	26,0
	H 1020	5,2 [8,5]	16,0	16,3 [-36,0]	14,5 [44,6]
19	B 1250	3,7	-	-	20,5
	H 1430	6,4 [71,5]	-	-	15,0 [27,0]
20	B 1100	2,9	16,0	17,6	19,5
	H 2150	8,9 [210,0]	36,0	77,4 [340,0]	13,0 [33,2]

Fortsetzung Tab. 1

1	2	3	4	5	6
21	B 3450	12,8	11,0	38,0	29,0
	H 3490	16,8 [31,5]	35,0	122,2 [220,0]	16,0 [44,8]
22	B 900	2,3	30,0	27,0	30,5
	H 1090	8,5 [263,0]	46,0	50,1 [90,0]	13,0 [57,4]
23	B 880	4,6	19,0	16,7	20,0
	H 1180	11,0 [142,5]	62,0	73,2 [340,0]	11,0 [45,0]
24	B 1320	9,3	5,0	6,6	20,5
	H 2930	19,6 [112,0]	33,0	96,7 [1405,0]	4,5 [78,0]
25	B 980	5,4	13,0	12,7	23,0
	H 2350	15,6 [192,0]	56,0	131,6 [938,0]	2,3 [90,0]
26	B 1240	5,5	17,0	21,1	15,5
	H 2760	16,4 [198,0]	53,0	146,3 [568,0]	4,5 [70,9]
27	B 1580	7,1	18,0	28,4	16,5
	H 2580	16,3 [132,0]	47,0	121,3 [326,0]	1,5 [90,9]

Fortsetzung Tab. 1

1	2	3	4	5	6
28	B 1120	5,3	5,0	5,6	13,5
	H 2030	7,5 [42,0]	18,0	36,5 [552,0]	13,5 [0,0]
29	B 1980	7,0	20,0	39,6	22,0
	H 2590	11,5 [64,0]	20,0	51,8 [31,0]	15,5 [29,6]
30	B 940	7,0	20,0	18,8	12,5
	H 1170	13,0 [85,0]	52,0	60,8 [222,0]	11,0 [12,2]
31	B 1180	3,5	35,0	41,3	26,0
	H 840	9,7 [177,0]	40,0	33,6 [-18,6]	10,5 [59,6]
32	B 1000	4,4	31,0	31,0	26,0
	H 1440	8,0 [82,0]	34,0	49,0 [58,0]	6,5 [75,0]
33	B 1360	4,5	5,0	6,8	21,0
	H 2620	24,2 [440,0]	11,0	28,8 [324,0]	15,0 [28,5]
34	B 1600	4,2	10,0	16,0	22,5
	H 2850	10,5 [153,0]	23,0	65,6 [309,0]	16,0 [28,8]
35	B 2150	5,5	24,0	51,6	16,5
	H 2150	9,5 [73,0]	19,0	40,9 [-20,8]	15,0 [9,2]

Fortsetzung Tab.1

1	2	3	4	5	6
36	B 2450	5,2	10,0	24,5	24,0
	H 2560	8,5 [63,5]	14,0	35,8 [46,0]	15,0 [37,5]
37	B 1940	9,3	5,0	9,7	22,0
	H 3710	12,4 [34,0]	10,0	37,1 [282,0]	20,0 [9,2]
38	B 1250	3,7	13,0	16,3	28,5
	H 1020	3,1 [-16,3]	31,0	31,6 [94,0]	17,0 [40,5]
39	B 1140	4,5	27,0	30,8	18,5
	H 1740	8,4 [263,0]	62,0	107,9 [260,0]	9,0 [51,3]
$\bar{x}_B$	B	5,6474	22,4736	27,1997	22,5483
s_B		2,1526	16,2040	17,1643	7,4814
$\bar{x}_H$	H	10,2938[95,91]	37,0405	62,9540 [225,21]	13,1064 [40,84]
s_H		5,0253	19,5932	34,5265	6,2251 [23,91]

6.0 Statistische Auswertung und Diskussion

Die gemessene 17-OHCS-Ausscheidung ermöglichte es, den individuellen Funktionszustand der NNR bei den einzelnen Probanden abzuschätzen und indirekt ihr Ansprechen auf Metopiron nachzuweisen. Sie konnte damit als variable Größe zur Beurteilung einer eventuellen Einwirkung von NNR-Hormonen auf die Bleibewegung herangezogen werden.

6.1 Verhalten der 17-OHCS

Der Anstieg der 17-OHCS nach Metopiron läßt sich im t-Test nach STUDENT statistisch hochsignifikant sichern ($t=5,2393^{***}$). Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ($r=0,472$; $0,08 < \eta < 0,74$) und der Regressionsgeraden ($y' = 4,07 + 1,10x$) zeigt, daß die Antwort des Regelkreises auf Metopiron von der 17-OHCS-Basisausscheidung stochastisch abhängig ist (Abb. 2).

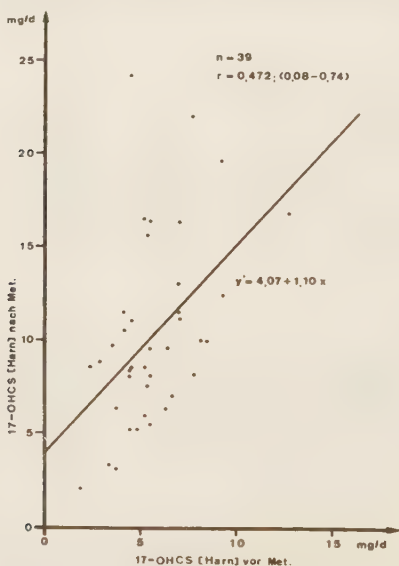


Abb. 2: Ausscheidung der Porter-Silber-Chromogene vor und nach Metopiron

$t^{***}: p < 0,001$

6.2 Pb(II)-Ausscheidung im Harn

Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, beträgt bei dem untersuchten Kollektiv die durchschnittliche tägliche Bleiausscheidung $27,2 \pm 17,2 \mu\text{g}$. Unter Metopiron steigt die mittlere Elimination auf $63,0 \pm 34,5 \mu\text{g/d}$ an. Dieser Unterschied erweist sich im t-Test mit $t=5,5685^{***}$ als statistisch hochsignifikant. Eine stochastische Abhängigkeit der Pb(II)-Elimination von der 17-OHCS-Ausscheidung läßt sich unter Basisbedingungen jedoch nicht verifizieren ($r=0,022$). Unter Metopiron lassen beide Größen auf Grund der berechneten Regressionsgeraden eine Abhängigkeit voneinander vermuten (Abb. 3). Da der Korrelationskoeffizient ($r=0,295$) sich jedoch nicht von Null unterscheiden läßt, kann die Abhängigkeit noch nicht als statistisch gesichert gelten.

Obwohl die Harnmenge unter Metopiron, offenbar als Ausdruck einer Aldosteron-Hemmung, im allgemeinen zugenommen hat, ist die erhöhte Bleielimination sicher nicht nur einem diuretischen Effekt zuzuschreiben. Gibt man nämlich die Pb(II)-Ausscheidung pro 1 000 ml Harn an (Tab.1), so zeigt sich nach der Nebennierenrinden-Hemmung eine Zunahme der mittleren Bleikonzentration im Harn.

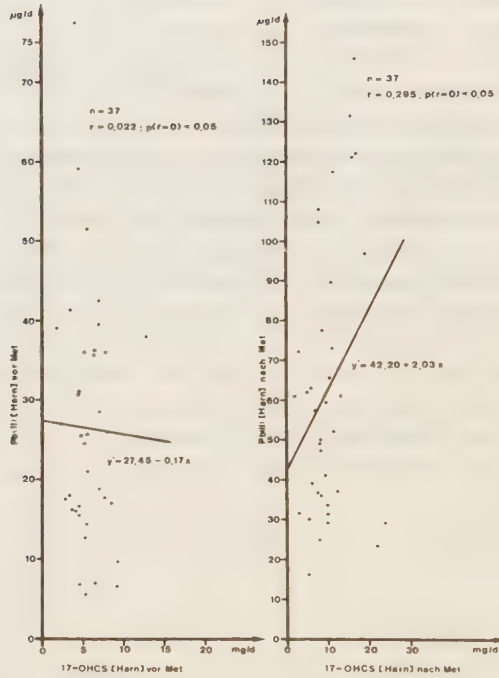


Abb. 3: Beziehungen zwischen der 17-OHCS- und Pb(II)-Ausscheidung vor und nach Metopiron

6.3 Pb(II)-Konzentrationen im Blut

Bei dem untersuchten Kollektiv zeigte sich ein mittlerer Blutbleispiegel von $22,5 \pm 7,5 \mu\text{g}\%$, der unter Metopiron auf $13,1 \pm 6,2 \mu\text{g}\%$ abfiel. Auch hier erwies sich der gefundene Unterschied als statistisch hochsignifikant ($t=5,3199^{***}$). Ebenso wie bei den Harnbleiwerten konnte eine stochastische Abhängigkeit des Blutbleispiegels von der Höhe der 17-OHCS-Ausscheidung ($r=0,183$) und der Stärke der Hemmung der Nebennierenrinden-Funktion ($r=-0,339$) nicht gesichert werden (Abb. 4 u. 5). Das Ausmaß des Blutbleiabfalls erwies sich jedoch - im Gegensatz zu dem entsprechenden Verhalten der Harnbleiwerte ($r=0,240$; $y \pm 49,81 + 0,48x$) - abhängig von der Höhe des ursprünglichen Blutbleispiegels ($r=0,592$; $0,15 < r < 0,83$; Abb. 6), d.h. die Blutbleiwerte fielen um so stärker ab, je höher der Ausgangswert lag.

6.4 Beeinflussung der Bleiausscheidung

Der Abfall des Blutbleispiegels und die gleichzeitig zu beobachtende erhöhte Ausscheidung von Pb(II) im Harn unter Metopiron wurden bisher in Hinblick auf eine Abhängigkeit von der adrenalen Gesamtfunktion untersucht. Dabei war eine differenzierte Betrachtung nicht möglich, da Metopiron als Adrenocorticostaticum die Biosynthese aller 11- β -Hydroxy-Steroide - vorwiegend von Cortisol, Corticosteron und Aldosteron - blockiert (Abb. 7). Es drängt sich jedoch die Frage auf, in wieweit die Versuchsergebnisse bestimmten Nebennierenrinden-Hormongruppen zuzuordnen sind. Die gesteigerte Pb(II)-Elimination könnte Folge einer Mineralocorticoid-Hemmung, also einer verminderten Pb(II)-Rückresorption im distalen Tubulus sein. Auf Grund seiner Mineralocorticoid-Wirkung ist ein Einfluß des Aldosterons auf die Bleiausscheidung zu diskutieren. Diese Annahme eingehend zu überprüfen, hätte die Zielsetzung der Arbeit überschritten. Es wurde jedoch in der Richtung ein orientierender Vorversuch unternommen.

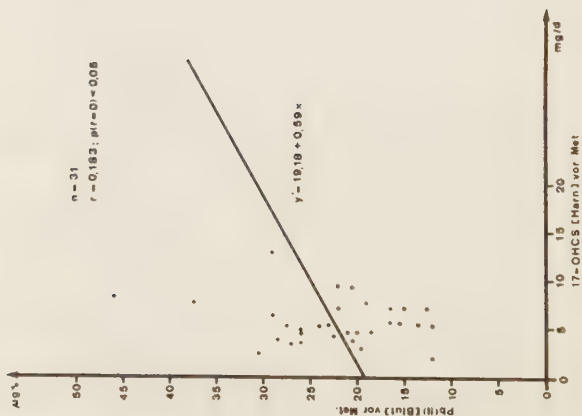


Abb. 4

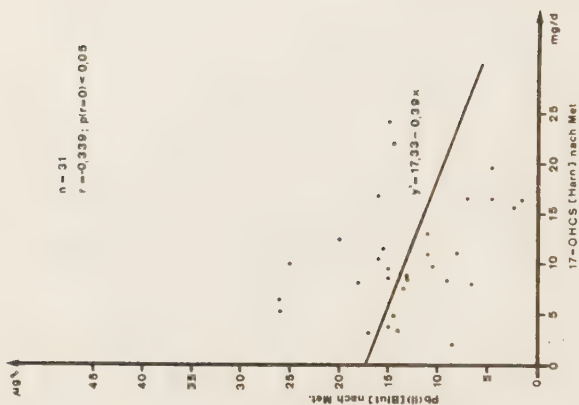


Abb. 5

Korrelation der 17-OHCS-Ausscheidung und des Blutbleispiegels vor und nach Metopiron

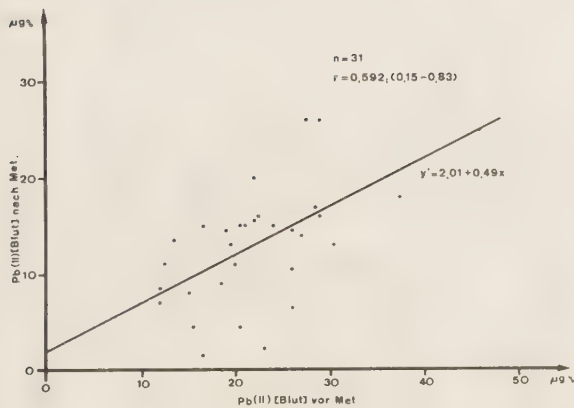


Abb. 6: Einfluß von Metopiron auf
den Blutbleispiegel

6.41 Aldactone-Versuche

Bei sonst gleicher Versuchsanordnung bekamen vier weitere Probanden statt Metopiron dreistündlich 25 mg Spironolacton (Gesamtmenge 200 mg).

Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist und hemmt dessen Wirkung am distalen Tubulus rein kompetitiv, ohne in die Biosynthese-Wege der Nebennierenrinden-Steroide einzugreifen (COPPAGE [1959], KUSCHINSKY [1966]).

Wie die in Tabelle 2 zusammengestellten Werte zeigen, findet sich im Urin unter Aldactone-A ein Anstieg der Bleiausscheidung, der sich jedoch - möglicherweise auf Grund der kleinen Versuchszahlen - statistisch nicht sichern läßt ($t=1,9714$).

Die Blutbleiwerte bleiben im Gegensatz zu den Versuchen unter Metopiron nahezu konstant ($t=0,6427$).

Tab. 2: Einfluss von Aldactone-A auf die Ausscheidung der totalen 17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroide (17-OHCS) sowie Pb(II)-Konzentrationen in Harn und Vollblut.
B = vor Aldactone-A
H = nach Aldactone-A

Protokoll-Nr.	Tagesmenge (ml)	U R I N			VOLLBLUT	
		mg 17-OHCS/d [Abfall in %]	µg% Pb(II)	µg Pb(II)/d [Anstieg in %]	µg% Pb(II) [Anstieg in %]	
40	B 900	7,7	40,0	36,0	21,3	
	H 1200	7,7 [0,0]	52,0	62,6 [74,0]	16,0 [-25,0]	
41	B 1430	5,6	41,0	59,0	18,0	
	H 2150	4,4 [21,4]	31,0	66,7 [13,0]	21,0 [17,0]	
42	B 1040	4,8	56,0	58,3	10,5	
	H 1940	1,5 [68,7]	66,0	128,0 [120,0]	14,5 [38,0]	
43	B 1290	3,2	44,0	56,7	6,0	
	H 2750	3,1 [4,4]	48,0	132,0 [134,0]	15,5 [158,0]	

6.5 Schlußfolgerungen

Die unter Metopiron beobachteten Bleibewegungen lassen sich auch unter Berücksichtigung der orientierenden Versuche mit Aldactone-A nicht der Wirkung einzelner Hormongruppen zuordnen. Ferner erlauben die vorliegenden Ergebnisse noch keine Aussage darüber, in welcher Form die Nebennierenrinden-Hormone auf den Blutbleistrom einwirken.

Denkbar wären eine Steigerung der tubulären Rückresorption, eine Beeinflussung der enteralen Resorption und eine Änderung von Interfluxvorgängen. Letztere wird man gerade in Anbetracht des erheblichen Abfalls der Blutbleiwerte ernsthaft diskutieren müssen, wobei - in Analogie zum Calcium-Stoffwechsel des Knochens - eine Abhängigkeit von Cortisol naheliegt.

7.0 Zusammenfassung

Klinische und experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß sich Pb(II) im Körper - besonders im Hinblick auf seine hohe Affinität zum Knochengewebe - dem Calcium ähnlich verhält. Hormonelle Faktoren sind dabei offenbar bedeutsame Determinanten. Es sollte daher in der vorliegenden Arbeit der Einfluß von Nebennierenrinden-Hormonen auf intrakorporale Pb(II)-Bewegungen untersucht werden. Dazu wurden an 39 männlichen Probanden Pb(II)-Bestimmungen in Blut und Harn vor und nach Adrenocorticostase mit Metopiron durchgeführt.

Unter Metopiron steigt die durchschnittliche tägliche Bleiausscheidung im Harn von $27,2 \pm 17,2 \mu\text{g}$ auf $63,0 \pm 34,5 \mu\text{g}$ an. Eine Abhängigkeit der Pb(II)-Elimination von der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung kann wahrscheinlich gemacht werden, läßt sich jedoch statistisch nicht sichern.

Im Blut ergeben die Messungen einen mittleren Bleispiegel von $22,5 \pm 7,5 \mu\text{g}\%$, der unter Metopiron auf $13,1 \pm 6,2 \mu\text{g}\%$ abfällt. Dabei werden die Blutbleiwerte um so stärker gesenkt, je höher ihr Ausgangswert vor Gabe von Metopiron lag. Eine statistische Abhängigkeit des Blutbleistroms von der Höhe der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung kann nicht gesichert werden.

Die Messungen unter Metopiron erlauben nur eine Aussage über die Gesamtwirkung der Nebennierenrinden-Hormone auf den "Bleihaushalt". Als Versuch, diesen Einfluß einzelnen Nebennierenrinden-Hormongruppen zuzuordnen, wurden bei vier Probanden orientierende Untersuchungen unter Spironolacton durchgeführt.

Im Urin zeigte sich ein geringer Anstieg der Bleiausscheidung. Die Blutbleiwerte blieben vor und nach Gabe von Aldactone-A konstant. Auch unter Berücksichtigung dieser Versuche lassen sich die unter Metopiron beobachteten Bleibewegungen nicht der Wirkung einzelner Hormongruppen zuordnen.

8.0 Literatur

- Cope, C.L.
Dennis, P.M.
Pearson, J. Some factors determining the adrenal response to Metyrapone (SU 4885)
Clin. Sci. 30, 249, 1966
- Coppage, W.S.
Island, D.
Smith, M.
Liddle, G.W. Inhibition of Aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a clinical inhibitor of 11- β -hydroxilation
J.Clin.Invest. 38, 2101, 1959
- Garmendia, F.
Pfeiffer, E.F.
Vaubel, W.E. Über das Verhalten der endogenen ACTH-Aktivität im menschlichen Plasma nach enzymatischer Blockade d.Cortisolsynthese mit Metopiron
Klin.Wschr. 41, 317, 1963
- Gaunt, R. Adrenal corticosteroid inhibitors
Experimental Medicine and Surgery,
Supplement issue, December 1965
- Gaunt, R.
Chart, J.J.
Renzi, A.A. Inhibitors of adrenal cortical function
Springer-Verlag 1965
- Gross, R.
Jahn, D. Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966
- Hübner, H.J.
Staib, W.H. Biochemie der Nebennierenrindenhormone
Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
- Kleinfelder, H.
Bracharz, H.
Gebert, E. Die Bestimmung der hypophysären ACTH-Reserve mit Metopiron
Klin.Wschr. 39, 1153, 1961
- Kuschinsky, G.
Lüllmann, H. Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
- Lehnert, G. Der Blutbleispiegel u.seine Bedeutung f.d. Pathogenese u.Prävention d.beruflich bedingten Bleivergiftung, in Vorbereitung
- Lehnert, G.
Schaller, K.H. Quantitative Bleibestimmung in Blut und Harn durch Atomabsorptionsspektrophotometrie
Med. Welt 18, 1131, 1967
- Lehnert, G.
Szadkowski, D. Haben langjährige physische u.psychische Extrembelastungen Auswirkungen auf die NNR-Funktion?
Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg., im Druck
- Reddy, W.J. zit. in Hübner-Staib
- Schaffer, H.K.G. Tageszeitl.Schwankungen d.Blutbleistroms bei einem beruflich nicht bleibelasteten Kollektiv
Diss. Erlangen, in Vorbereitung

- Schroeder, H.A. The biological trace elements
J.Chronic.Dis. 18, 217, 1965
- Szadkowski, E. Diss. Erlangen, in Vorbereitung
- Vigliani, E.C.
Bonsembianti, P. Variazioni delle piomboemia durante la
giornata e influenza su di essa dell'
ingestione di cibi e di bevande
Med.Lav. 35, 53, 1944
- Weinig, E.
Börner, B. Über den normalen Bleigehalt der
menschlichen Knochen
Arch. f. Toxikol., 19, 34, 1961

Die statistische Bearbeitung erfolgte in Anlehnung an:

- Ostle, B. Statistics in research
The Iowa State University Press 1963

Lebenslauf

Am 9. 3. 1941 wurde ich als Sohn des Stadtbaudirektors Karl Jessing in Essen geboren.

In Waltrop, Kreis Recklinghausen, besuchte ich die Grundschule und drei Jahre lang die dortige Mittelschule. Darauf wechselte ich nach Recklinghausen auf das Hittorf-Gymnasium über, welches ich im März 1961 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium in Erlangen, bestand dort im Frühjahr 1962 das Vorphysikum und im Sommer 1963 das Physikum. Während des klinischen Studiums war ich im 8. Semester aus besonderen familiären Gründen am Klinikum Essen immatrikuliert und kam im Sommersemester 1965 nach Erlangen zurück.

Am 21.3.1967 legte ich das med. Staatsexamen ab. Seit dem 1.4.1967 bin ich am Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg als Medizinal-Assistent tätig.

Karl-Joachim Jessing

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
